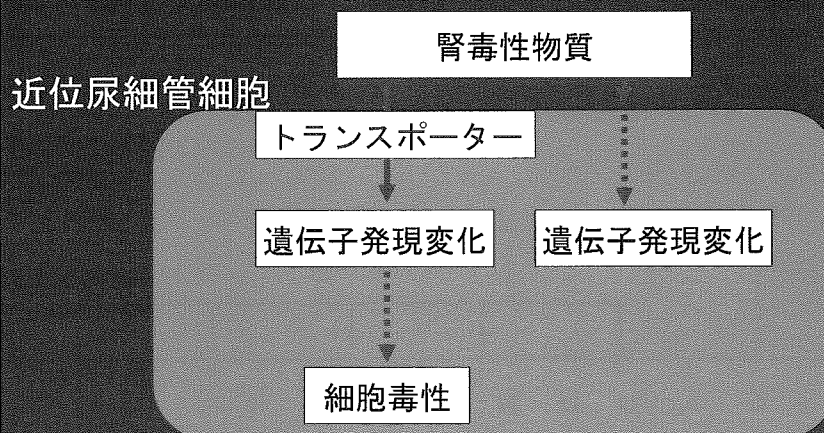


## トランスポーター介在毒性による腎 障害へのアプローチ

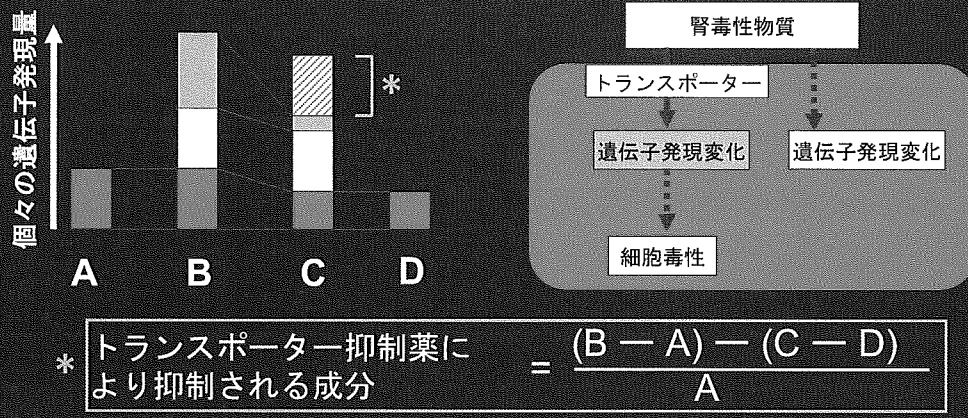
- 腎尿細管多選択性トランスポーターの分子同定と腎障害物質輸送活性の検討
- マイクロアレイによるトランスポーター介在毒性の分子機序の解析

### トランスポーター介在毒性の細胞内機序のマイクロアレイによる解析



# トランスポーター介在毒性の細胞内機序のマイクロアレイによる解析

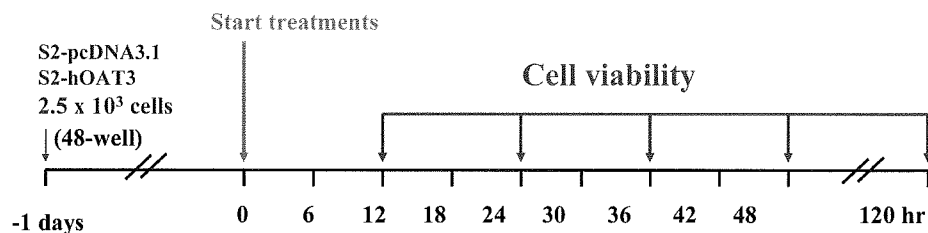
- A: 未処理 (対照)
- B: 腎毒性物質処理
- C: 腎毒性物質処理 + トランスポーター抑制薬
- D: トランスポーター抑制薬

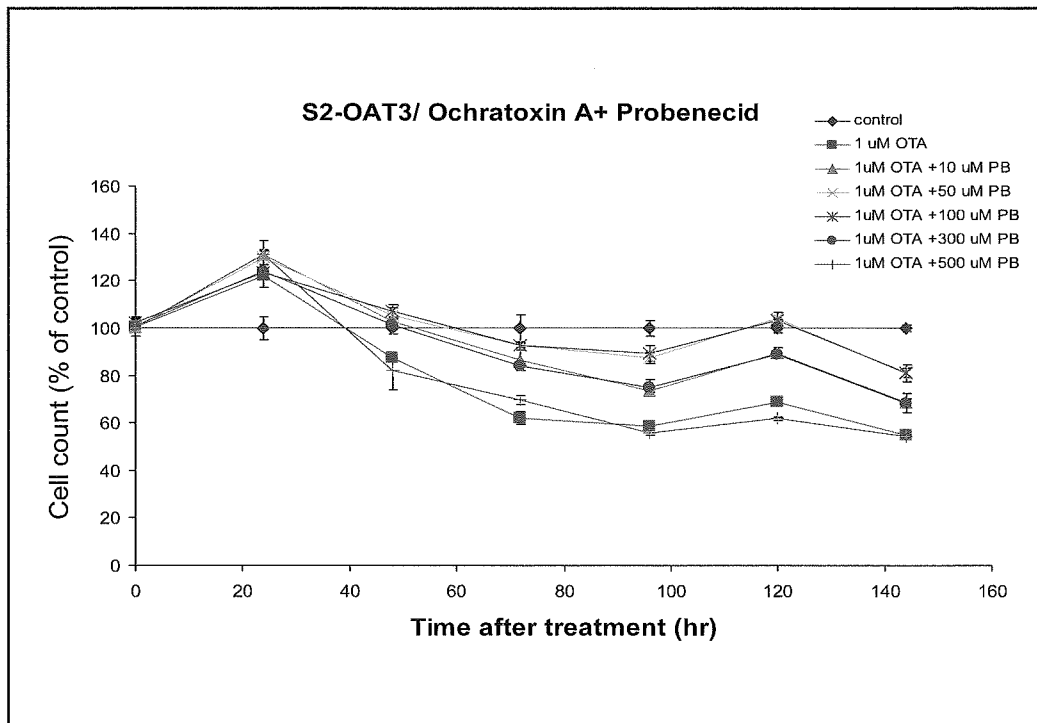
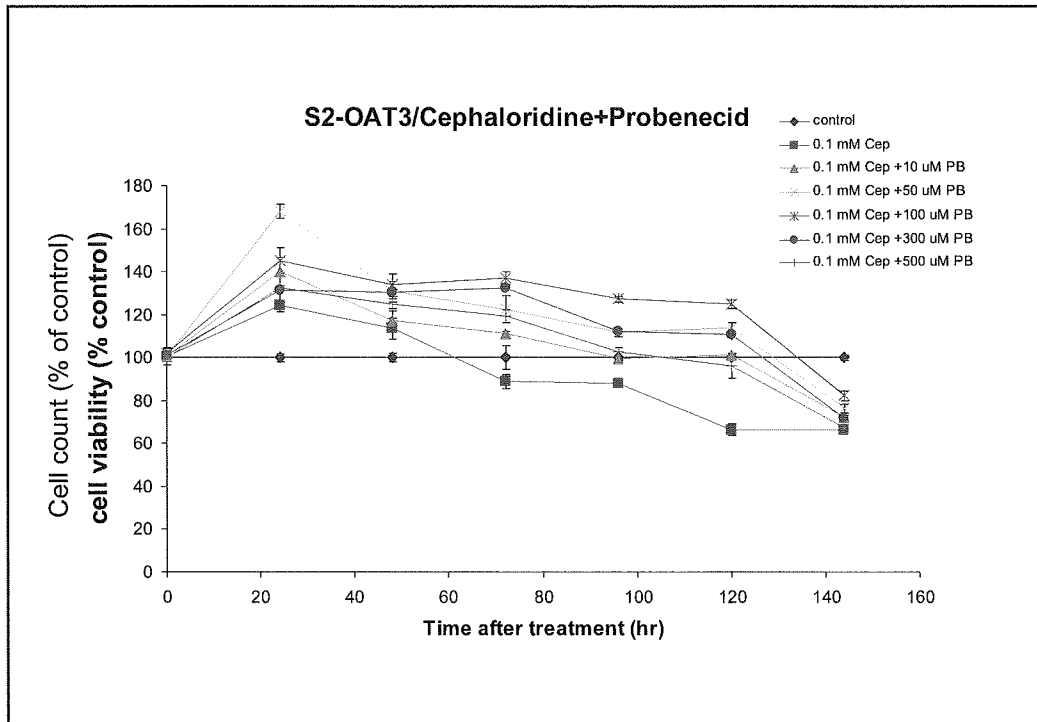


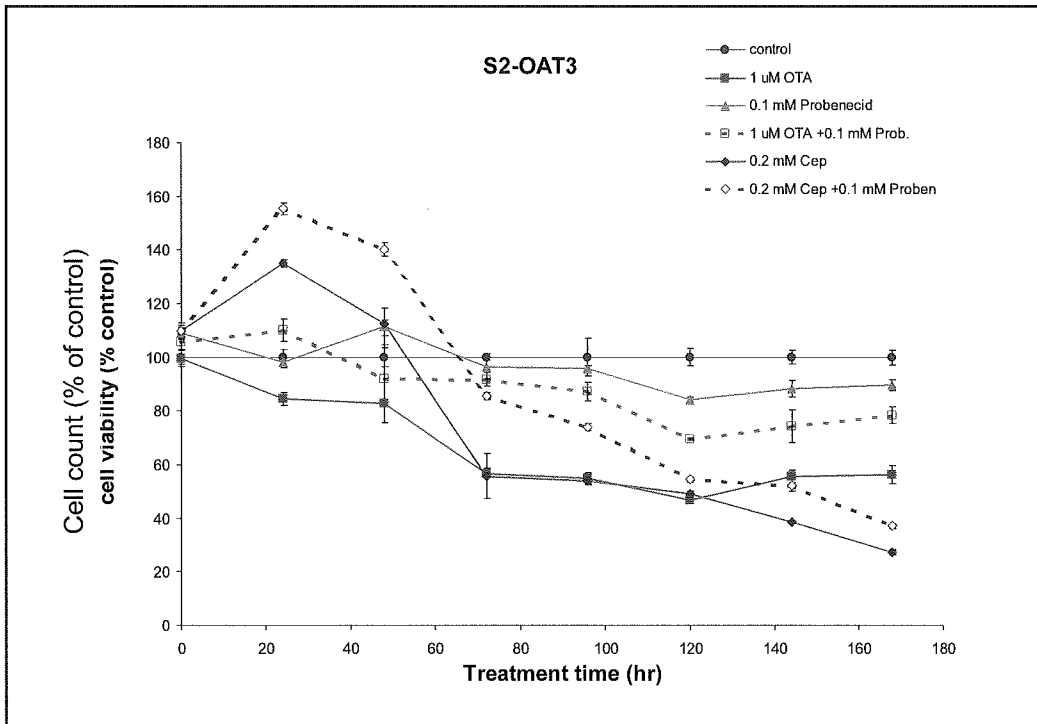
## 1. Cell viability test

To select the concentration of OTA or CEP  
lowest concentration which affected cell viability

To select the concentration of inhibitor that could inhibit the toxic effect



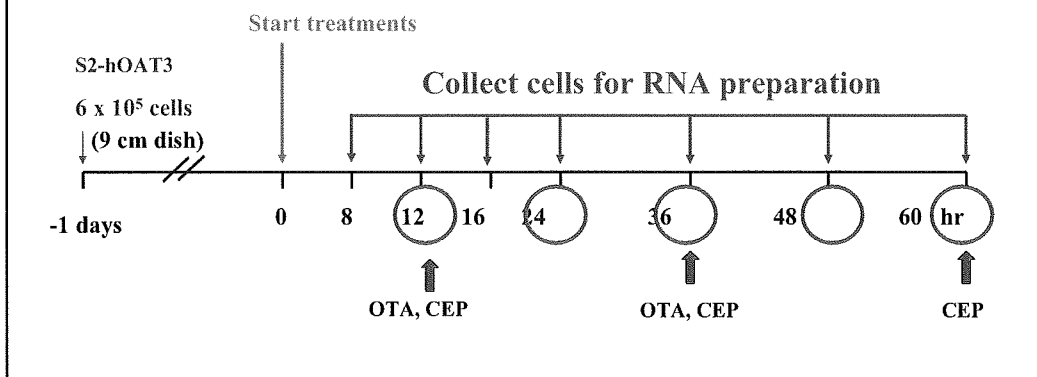


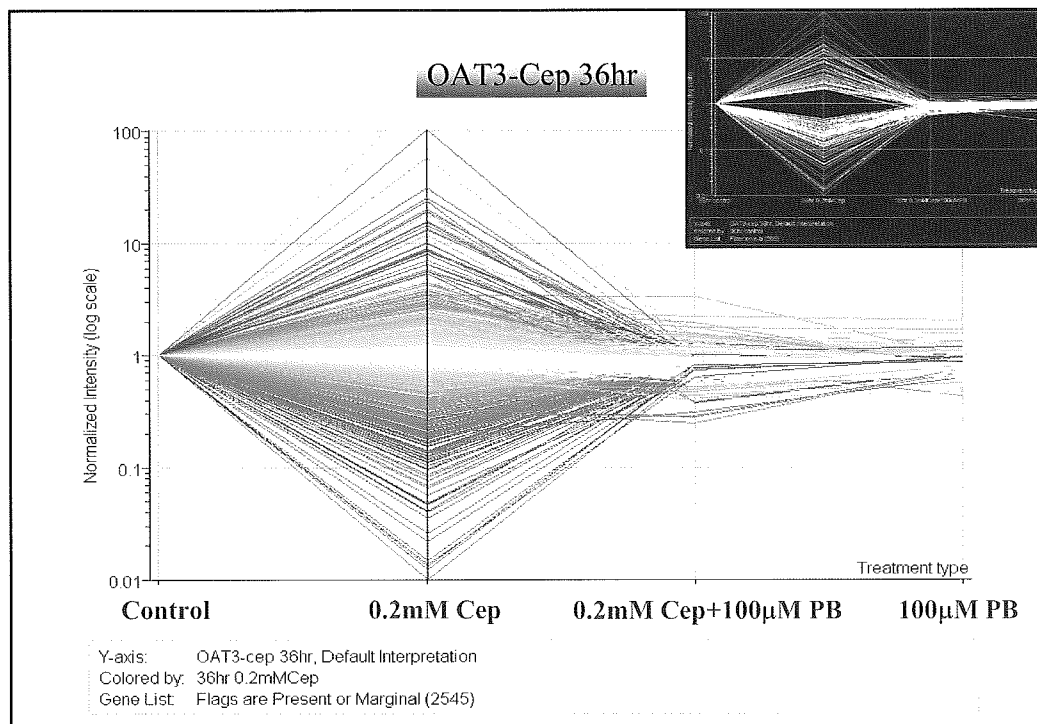
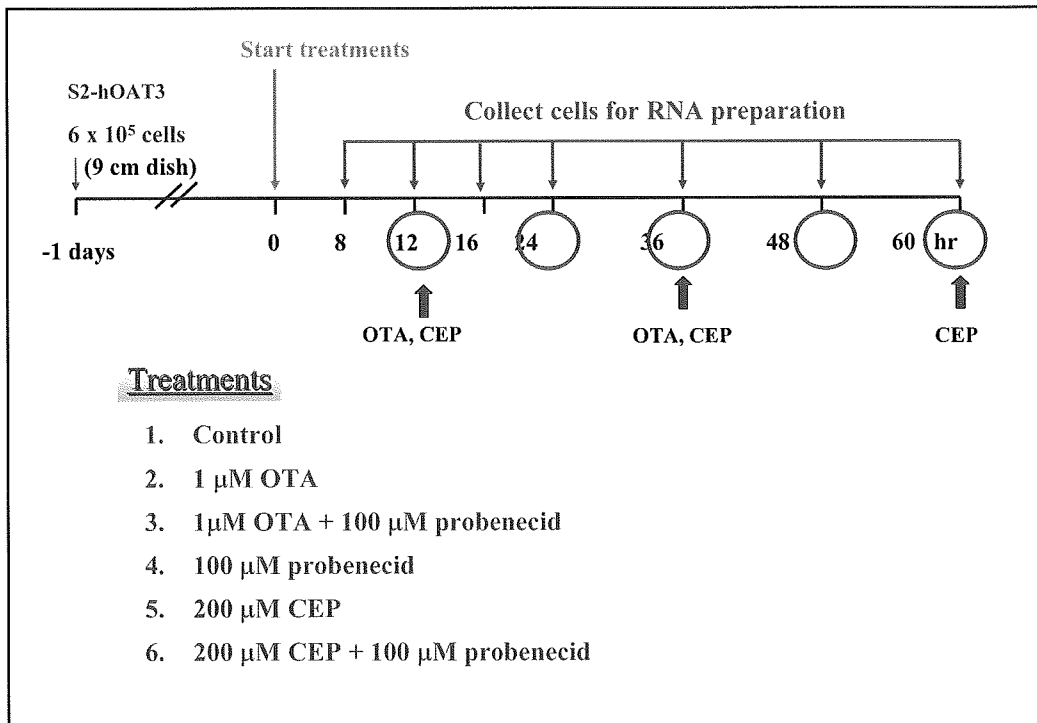


### Microarray experiment

To determine the genes up-regulated and down regulated by OTA or CEP via OAT3 transport

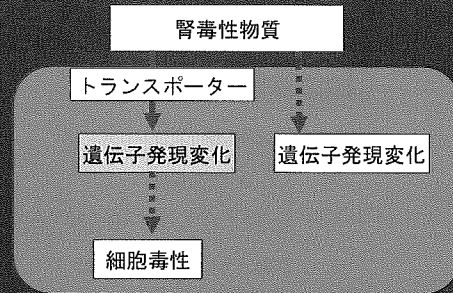
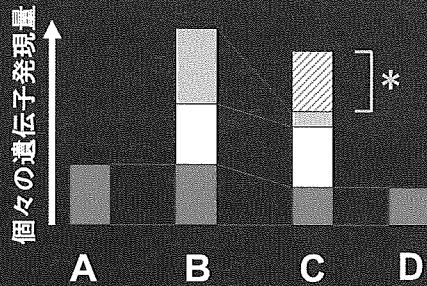
To figure out transcription factors and promoters involved in OAT3-mediated toxicity.





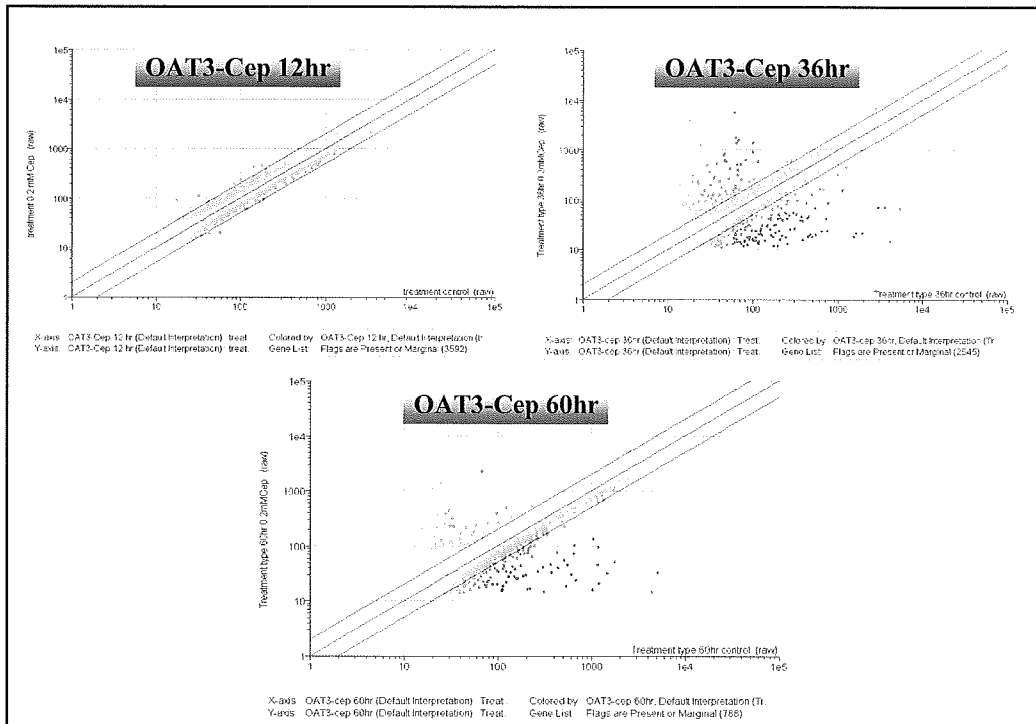
# トランスポーター介在毒性の細胞内機序のマイクロアレイによる解析

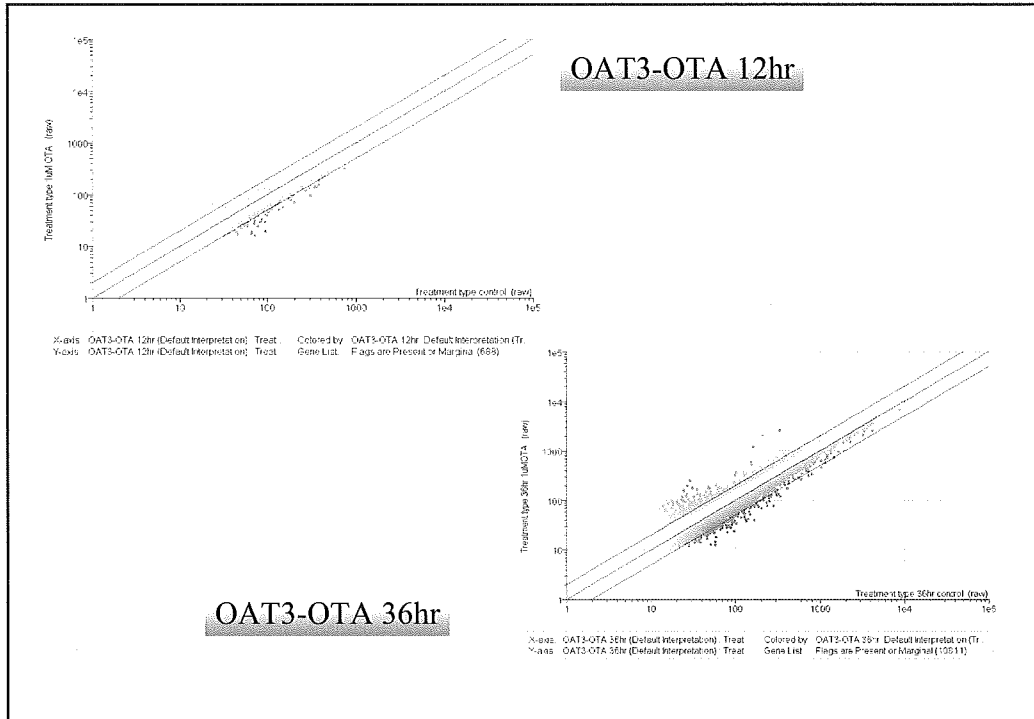
- A: 未処理 (対照)
- B: 腎毒性物質処理
- C: 腎毒性物質処理 + トランスポーター抑制薬
- D: トランスポーター抑制薬



\* トランスポーター抑制薬により抑制される成分

$$= \frac{(B - A) - (C - D)}{A}$$





### Up-regulated genes-12hr cephaloridine

Genbank	Description
NM_027920	C-mir, cellular modulator of immune recognition
NM_022331	Homocysteine-inducible, endoplasmic reticulum stress-inducible, ubiquitin-like domain member 1
U46463	Glutamine repeat protein 1
AK051605	Solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 11
NM_008111	Guanosine diphosphate (GDP) dissociation inhibitor 2
NM_011812	Fibulin 5
NM_008135	Solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, glycine), member 9
NM_010295	Glutamate-cysteine ligase, catalytic subunit
BQ175055	Similar to hypothetical protein BC017397
NM_026353	RIKEN cDNA 4930570C03 gene
NM_027950	RIKEN cDNA 1700012B18 gene
NM_008129	Glutamate-cysteine ligase, modifier subunit
NM_019770	RIKEN cDNA 1110032D12 gene

### Down-regulated genes-12hr cephaloridine

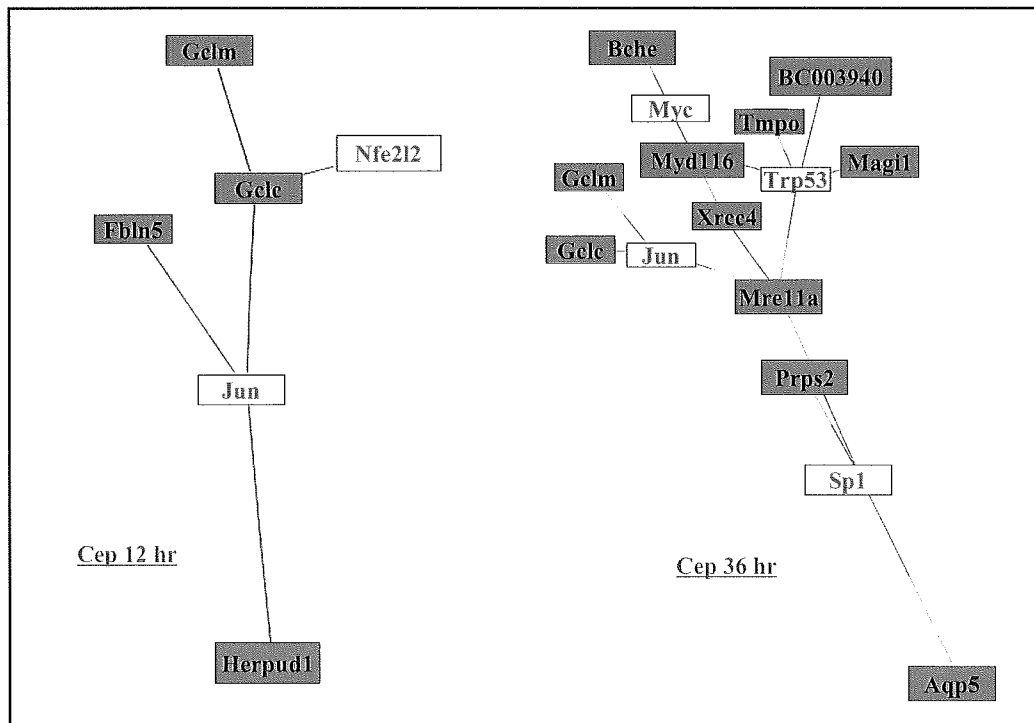
Genbank	Description
NM_019460	Scm-like with four mbt domains 1
NM_133803	Dipeptidylpeptidase 3
AK011507	RIKEN cDNA 2610021K21 gene

Down-regulated genes-12hr Ochratoxin A

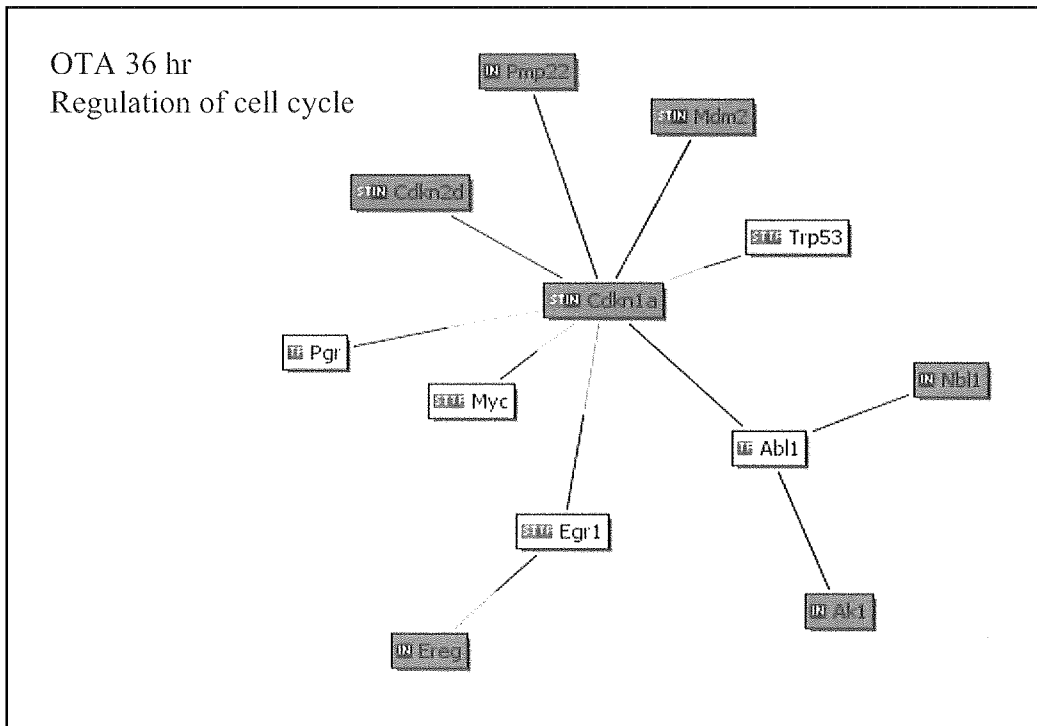
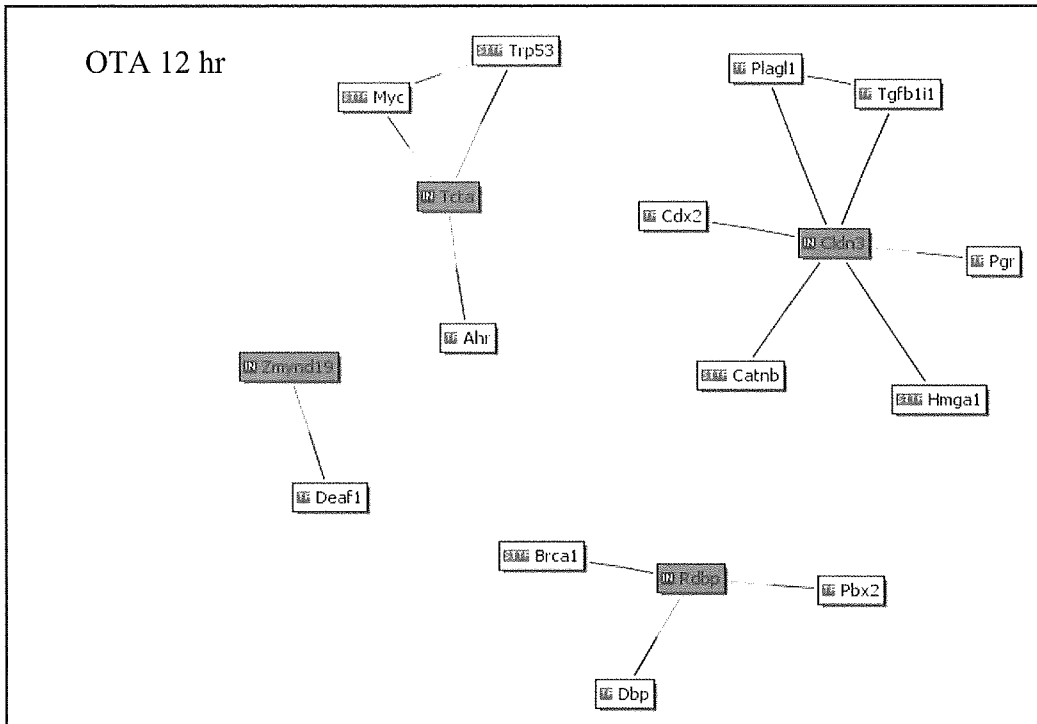
Genbank	Description
NM_025591	RIKEN cDNA 2010309E21 gene
NM_026546	RIKEN cDNA A930016P21 gene
NM_025463	RIKEN cDNA 5730408K05 gene
AK004085	Expressed sequence AI606244
NM_133986	T-cell leukemia translocation altered gene
NM_026855	RIKEN cDNA 1110067L22 gene
NM_178385	Tubulin-specific chaperone c
NM_026021	Zinc finger, MYND domain containing 19
NM_025538	RIKEN cDNA 2310045B01 gene
NM_153143	Potassium channel tetramerisation domain containing 11
AK016572	RIKEN cDNA 4430402I18 gene
NM_175402	RIKEN cDNA 1810017N16 gene
NM_133800	Expressed sequence C78541
NM_028009	RIKEN cDNA 2310051D06 gene
NM_138580	RD RNA-binding protein
NM_019432	Protein distantly related to to the gamma subunit family
NM_008127	Gap junction membrane channel protein beta 4
NM_025954	RIKEN cDNA 1700012G19 gene
NM_027432	RIKEN cDNA 2610312E17 gene
NM_025966	RIKEN cDNA 2310039H08 gene
NM_009902	Claudin 3
NM_198305	Kelch-like 17 (Drosophila)

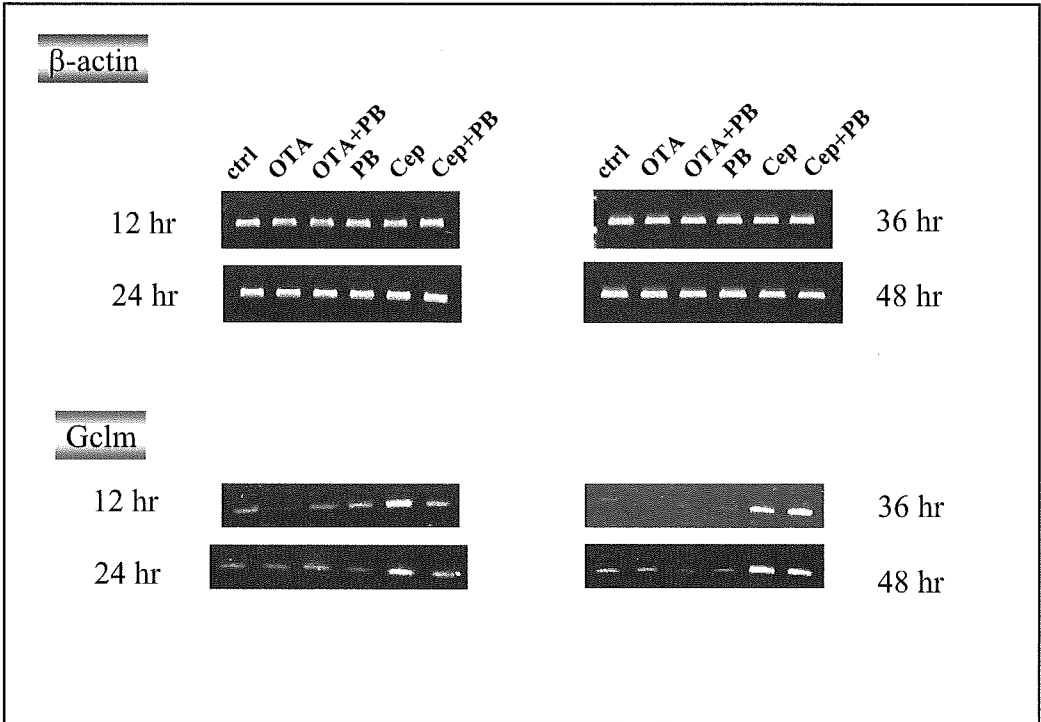
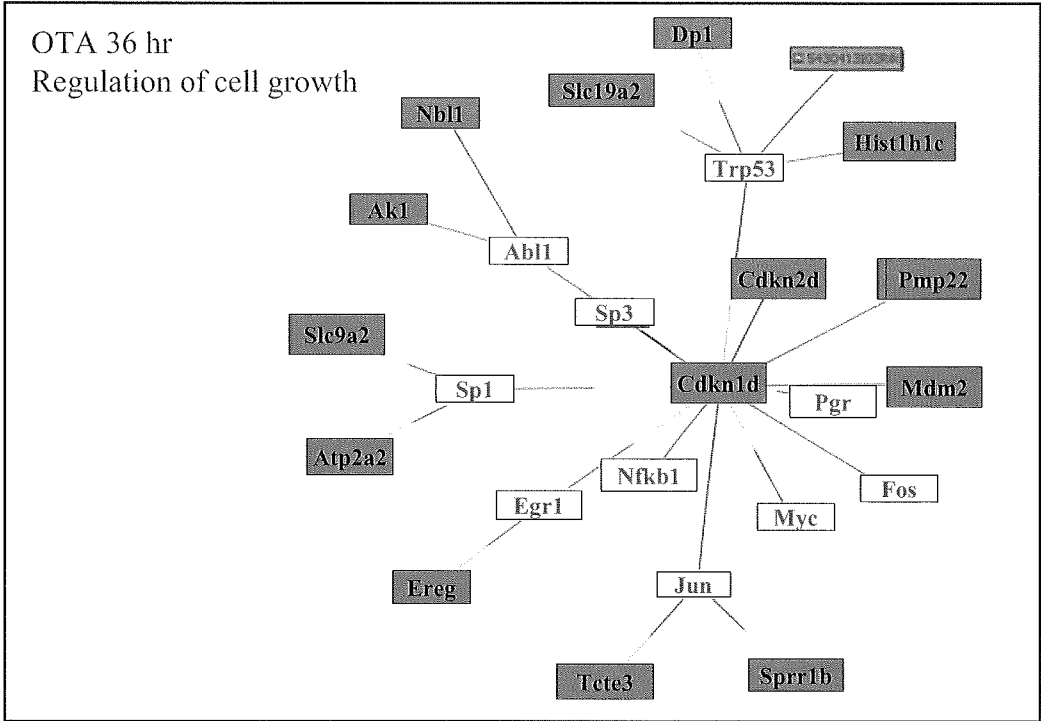
Up-regulated genes-12hr Ochratoxin A

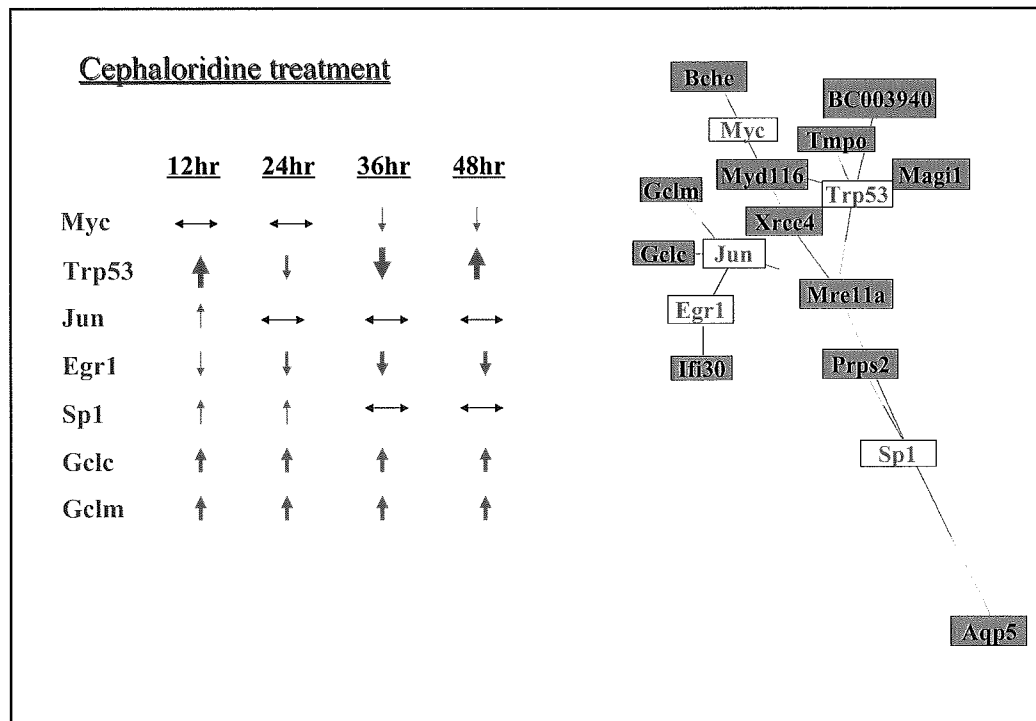
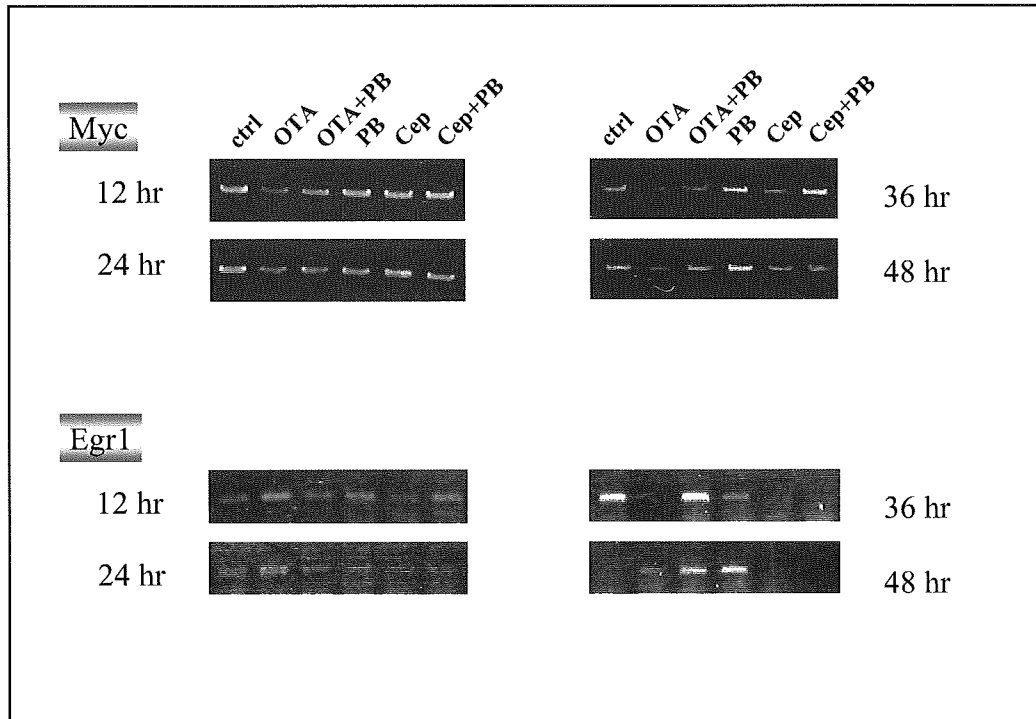
Genbank	Description
AI450362	Histocompatibility 13
AK052876	RIKEN cDNA 1700047I17 gene
AK050884	RIKEN cDNA D030029J20 gene
AW762865	2 days pregnant adult female ovary cDNA, RIKEN full-length enriched library





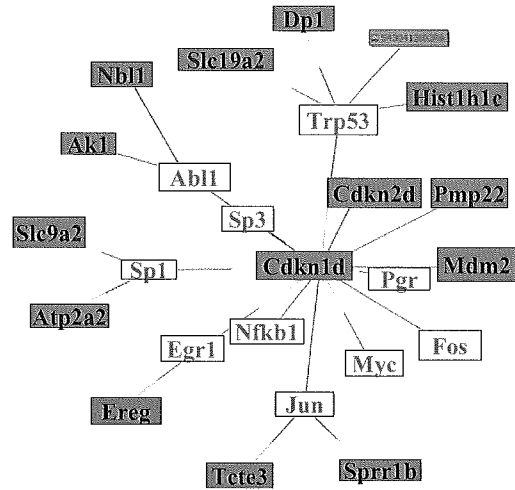






### Ochratoxin A treatment

	12hr	24hr	36hr	48hr
Trp53	↑	↓	↓	↑
Myc	↓	↓	↓	↓
Jun	↓	↓	↔	↔
Egr1	↑	↔	↓	↔
Sp1	↓	↑	↔	↔
Atp2a2	↓	↓	↓	↓



平成18年度の研究計画:

- SCL22ファミリー遺伝子の機能同定の完了。
- セファロリジン、オクラトキシンのTransporter-mediated Toxicityのアイクローレイ解析データを基に構築したパスウェイから予想される転写因子の発現変動をPCRで確認し、パスウェイを完成する。これにより、毒性発現機序あるいは細胞の適応過程を明らかにする。
- 完成したパスウェイのkeyとなる分子あるいは転写因子をsiRNAでノックダウンし、毒性発現機序あるいは細胞の適応過程における役割を実証する。
- 野生型マウス及び腎トランスポーター遺伝子欠失マウスを用いて化学物質に応答する遺伝子発現変化の解析を行い、in vitro で得られた結果をin vivoで確認する。
- 以上により、遺伝子発現解析による化学物質の腎毒性予測指標の確立に貢献する。

## 本研究で同定した新規腎有機アニオン輸送体

- 腎特異尿酸トランスポーター (URAT1)
- 近位尿細管管腔側電位依存性有機アニオン輸送体 (OATv1)
- 腎特異プロスタグランジン輸送体 (OAT-PG)
- 多選択性有機アニオン輸送体 OAT9
- 多選択性有機アニオン輸送体 Oat5

## 本研究で同定した新規多選択性腎アミノ酸輸送体

- 輸送系B<sup>0</sup>トランスポーター B<sup>0</sup>AT  
近位尿細管管腔側、Na<sup>+</sup>依存性  
(Hartnup病、MeHg-Cys吸収)
- 輸送系Lトランスポーター LAT4  
遠位尿細管血管側、Na<sup>+</sup>非依存性

大腸の前がん病変及び腫瘍における遺伝子変化の解析に関する研究

分担研究者 若林敬二 国立がんセンター研究所・副所長

研究要旨 遺伝子発現のクラスター解析を行った結果、長期連続投与で大腸発がん性が検出されない Trp-P-2 が、発がん性を有する MeIQ, Glu-P-1, MeIQx 等の HCA 類と同一のクラスターを形成することがわかった。Trp-P-2 (400 ppm) を F344 ラットに投与すると、投与開始後 32 週めでは、PhIP, MeIQ, IQ と同程度の異型腺管 (ACF-D ; ACF detected by differential staining) の誘発性を示した。現在、ACF-D の組織学的解析を行い、Trp-P-2 の大腸発がん性を検討中である。マウスの 2 段階皮膚発がんモデルにおいて、EP<sub>3</sub> 欠損マウスでは扁平上皮がんが発生せず良性の角化棘細胞腫が発生したことより、EP<sub>3</sub> 受容体の発現は、扁平上皮がんへの進展に重要であることが示唆された。

A. 研究目的

加熱調理した肉や魚に含まれるヘテロサイクリックアミン (HCA) 類を始めとして、環境中に存在する種々の変異原・がん原性物質はヒトのがんの原因物質である可能性が考えられる。しかしながら、その詳細については未だ不明な点が多い。又、これら化合物による傷害に対する個体の感受性あるいは抵抗性を規定している遺伝的な要因の本態も殆ど解明されていない。本研究は、環境中の種々の変異原・がん原性物質により誘発される動物の発がんモデルを用いて、① 化合物特異的な遺伝子発現と遺伝子発現プロファイルの経時的変化、及び② その用量相関性、③ 発がん感受性の異なる動物系統における発現プロファイルの差異について

GeneChip (Affymetrix) を用いた包括的解析を行い、各化合物に特徴的な遺伝子発現プロファイルや遺伝子変異に関するデータを集積する。これにより、発がん重要な遺伝子変化の解明、既知化合物の低用量曝露による発がん性の予測、化合物曝露後の早期段階での遺伝的指標による発がん性予測が可能となる。さらに、遺伝情報に基づいたヒトの発がんリスク評価や、発がん感受性を規定する遺伝的要因の解明による発がん高危険度群の掌握が可能となる。

B. 研究方法

(1) 種々の HCA の「短期投与法」により発現変動する遺伝子群の網羅的解析

雄 F344 ラットに、「HCA の短期投与法」

(HCA 含有普通食を 2 週間+高脂肪食のみを4週間投与)を用いて HCA 類を投与し、投与開始後 6 週において大腸粘膜を採取した。対照群としては、HCA を含まない基礎食を 2 週間投与後、高脂肪食のみを 4 週間投与した実験群を用いた。組織より RNA を採取し、cDNA に転写したものを鋳型としてビオチン標識した cRNA プローブを作成した。GeneChip (RG34A, Affymetrix 社)を用い、約 8800 個の遺伝子について、ゲノムワイドな網羅的遺伝子発現解析を行った。長期連続投与で大腸発がん性が報告されている HCA 類(大腸発がん物質)として PhIP (飼料中の濃度、400 ppm), IQ (300 ppm), MeIQ (300 ppm), 及び Glu-P-1 (500 ppm)、大腸発がん性が報告されていない HCA 類(非大腸発がん物質)として Trp-P-2 (100 ppm)、MeAαC (200 ppm)及び AαC (500 ppm)、さらに短期間歇投与方法(Ubagai, 2002)で大腸発がん性が確認された MeIQx (400 ppm)を用いて、各 HCA 類により誘発される遺伝子発現解析の結果を比較した。

(2) Trp-P-2 の「短期間歇投与方法」による長期発がん実験

Trp-P-2 の飼料中濃度を 400 ppm に増量し、「短期投与方法」を 3 回繰り返した後、高脂肪食のみを投与する「短期間歇投与方法」で長期発がん実験を行った。投与開始後 6 週で 4 匹の、18、32 週において各 10 匹のラットの大腸標本を採取し、大腸病変の有無を検討した。大腸前がん病変である dysplastic ACF を簡便かつ効率よく検出できる分別染色法、より異型度の高い mucin-depleted foci(MDF)を検出できる alcian-blue 染色法を組み合わせて観察し、ACF、ACF-D

(ACF detected by differential staining;大腸がんの前がん病変である dysplastic ACF と良く一致する分別染色法で検出される ACF), MDF 及び腫瘍の誘発について経時的に観察した。

(3) マウス 2 段階皮膚発がんモデルにおける PGE<sub>2</sub> 受容体サブタイプ EP<sub>3</sub> の役割

EP<sub>3</sub> 欠損マウス及びその野生型マウス (C57BL/6J) マウスの背部皮膚に皮膚発がん剤 DMBA と発がんプロモーター TPA を塗布し、2 段階皮膚発がん実験を行なった。発生した皮膚腫瘍について、組織学的解析および RT-PCR 法による PGE<sub>2</sub> 受容体 EP<sub>1-4</sub> の発現レベルの解析を行ない、皮膚発がんにおける PGE<sub>2</sub> 受容体の役割について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究で行う動物実験については所属施設である国立がんセンターの実験動物倫理委員会の承認を受け、動物実験に関する規約を遵守し、実験に供する動物数も統計学的検定に必要な最小限の匹数を用いる。動物の苦痛に対する配慮も十分に払う。

C. 研究結果

(1) 種々の HCA の「短期投与方法」により発現変動する遺伝子群の網羅的解析

大腸発がん物質に特異的な遺伝子発現を観察するために、種々の HCA を「短期投与方法」で投与し、投与開始後 6 週での大腸粘膜での遺伝子発現を網羅的に解析した。対照群として高脂肪食のみを投与した群を用い、HCA 特異的な変化をより明瞭に解析できるようにした。基礎食のみを投与した群を対照群として用いた場合と同様に (昨年度報

告)、投与開始後3週において、IQ, MeIQ, Glu-P-1, MeIQx, Trp-P-2群では、対照群と比較して発現量が抑制された遺伝子が多かった。そこで、以後の解析は、投与後6週の検体のみで行った。階層型クラスター解析の結果、非大腸発がん物質のMeAαC, AαC投与群は一つのクラスターを形成した。Trp-P-2投与群は、MeIQx投与群と一つのクラスターを形成し、さらにGlu-P-1, MeIQ, IQ投与群とも一群のクラスターを形成した。PhIP投与群は他の7種のHCA投与群とは異なり、対照群により類似した別のクラスターを形成した。IQ投与群は、投与6週目においても遺伝子発現がゲノムワイド全般に抑えられている傾向が認められたため、以後の解析からは除外した。階層型クラスター解析の結果は、IQ投与群を除外した場合でも同様の傾向を示した。

次に、大腸発がん物質に特異的に発現変動している遺伝子についての解析を行った。各種のHCA投与群について、対照群と比較して2倍以上遺伝子発現が変動(上昇或いは低下)している遺伝子について検討した。長期連続投与で大腸発がん性を示す物質であるPhIP, MeIQ, Glu-P-1の3種の化合物に共通して対照群と比較して2倍に発現上昇が認められた遺伝子336個のうち、大腸発がん性が認められたMeIQxと同一のクラスターを形成したTrp-P-2とで共通に発現上昇している遺伝子は248個であった。さらに、PhIP, MeIQ, Glu-P-1に共通して対照群の半分以下に低下した遺伝子93個のうち、MeIQx, Trp-P-2に共通して発現低下が認められた遺伝子は50個であった。即ち、大腸発がん物質群に共通して発現変動していた遺伝子の大部分は、Trp-P-2投与でも同様の発

現変動を示した。

## (2) Trp-P-2の「短期間歇投与法」による長期発がん実験

Trp-P-2は、飼料中濃度100ppmではACF誘発性を示さない。しかしながら、100 ppmの投与量では体重抑制がほとんど認められないことから、「短期投与法」を用いることにより、飼料中のTrp-P-2濃度を他のHCAと同様に400ppmまで増量できる可能性を昨年報告した。Trp-P-2の飼料中濃度を400ppmに増量し、「短期間歇投与法」を適応することにより、Trp-P-2が大腸発がん性を示すかどうかを経時的に観察した。投与開始後、6, 18, 32週では、ACF誘発性は各々1個体当たり $2.0 \pm 1.2$ ,  $1.9 \pm 2.3$ ,  $3.1 \pm 2.2$ であった。Glu-P-1(大腸発がん物質), MeIQx(「短期間歇投与法」で大腸発がん性を示す)の投与開始後6週目のACF誘発数は、 $1.8 \pm 1.3$ ,  $1.6 \pm 1.4$ であり、400ppmに増量したTrp-P-2は、ほぼ同数のACFを誘発した。ACF-Dの誘発性は、投与開始後、6, 18, 32週では $1.5 \pm 1.3$ ,  $1.8 \pm 1.8$ ,  $2.6 \pm 1.8$ であった。PhIP, MeIQ, IQを「短期間歇投与法」で投与した場合の32週時のACF-Dは1個体当たり $3.2 \pm 2.6$ ,  $3.1 \pm 2.2$ ,  $2.0 \pm 1.6$ であり、Trp-P-2は、PhIP, MeIQ, IQと同程度の個数のACF-Dを誘発した。現在、Trp-P-2で誘発されたACF-Dの組織学的解析を行っており、大腸発がん物質の可能性を検討中である。

(3) 野生型マウスの皮膚腫瘍および非がん部皮膚組織のPGE<sub>2</sub>受容体のEP<sub>1</sub>-EP<sub>4</sub>の発現をRT-PCRにより調べた結果、EP<sub>3</sub>の発現は正常粘膜で高く、がん組織では明らかに減少していた。



EP<sub>1,2,4</sub> は正常皮膚組織、皮膚腫瘍ともに発現しており、変化は特に認められなかった。これらの結果より、大腸発がんと同様に皮膚腫瘍でも EP<sub>3</sub> の発現が低下することがわかった。しかし、EP<sub>3</sub> 欠損マウスでは扁平上皮がんが発生せず良性の角化棘細胞腫が発生したことより、EP<sub>3</sub> 受容体の発現は、扁平上皮がんへの進展に重要な役割を果たしていることが示唆された。

#### E. 結論

種々のがん原性化合物を用いて大腸組織における遺伝子発現プロファイルへの影響をゲノムワイドに解析することにより、これまでとは全く異なった視点から、これら化合物による大腸発がんの分子機構について解析する手掛かりを得ることができた。今後さらにデータを集積することにより、既知および未知の環境中化合物について、それらの大腸発がん性の予測やヒトへのリスク評価が短期間の曝露実験で可能にできると期待される。また、マウスの 2 段階皮膚発がんモデルにおいて、皮膚腫瘍の EP<sub>3</sub> 受容体の発現は低下するが、扁平上皮がんへの進展には EP<sub>3</sub> 受容体の存在が重要であることが示唆された。

#### F. 健康危機情報

特に無し

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Totsuka, Y., Nishigaki, R., Enomoto, S., Takamura-Enya, T., Masumura, K., Nohmi, T., Kawahara, N., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Structures and

biological properties of DNA adducts derived from N-nitroso bile acid conjugates. *Chem. Res. Toxicol.* (2005), 18: 1553-1562.

2) Takamura-Enya, T., Mano N., Kawahara, N., Goto, J., Wakabayashi, K. Formation of DNA adducts with cholyl adenylate, a putative intermediate for biosynthesis of cholyl-CoA. *Chem. Res. Toxicol.* (2005), 18: 1715 -1720.

3 ) Suzuki, R., Kohno, H., Suzui, M., Yoshimi, N., Tsuda, H., Wakabayashi, K. Tanaka T. An animal model for the rapid induction of tongue neoplasms in human c-Ha-ras proto-oncogene transgenic rats by 4-nitroquinoline 1-oxide: its potential use for preclinical chemoprevention studies. *Carcinogenesis* (2005), Oct 11; [Epub ahead of print]

4) Takahashi, M., Mutoh, M., Shoji, Y., Sato, H., Kamanaka, Y., Naka, M., Maruyama, T., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Suppressive effect of an inducible nitric oxide inhibitor, ONO-1714, on AOM-induced rat colon carcinogenesis. *Nitric Oxide* (2005) Aug 22; [Epub ahead of print]

5 ) Shoji, Y. Takahashi, M, Takasuka, N., Niho, N., Kitamura, T., Sato, H., Maruyama, T., Sugimoto, Y., Narumiya, S., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Prostaglandin E receptor EP3 deficiency modifies tumor outcome in mouse two-stage skin carcinogenesis. *Carcinogenesis.* (2005 ), Jul 28; [Epub ahead of print]

6 ) Tanaka, T., Kohno, H., Suzuki, R.,

Hata, K., Sugie, S., Niho, N., Sakano, K., Takahashi, M., Wakabayashi, K. Dextran sodium sulfate strongly promotes colorectal carcinogenesis in Apc(Min/+) mice: Inflammatory stimuli by dextran sodium sulfate results in development of multiple colonic neoplasms. *Int. J. Cancer* (2005), Jul 27; [Epub ahead of print]

7) Niho, N., Mutoh, M., Kitamura, T., Takahashi, M., Sato, H., Yamamoto, H., Maruyama, T., Ohuchida, S., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Suppression of azoxymethane-induced colon cancer development in rats by a prostaglandin E receptor EP<sub>1</sub>-selective antagonist. *Cancer Sci.* (2005), 96: 260-264.

8) Sugie, S., Ohnishi, M., Ushida, J., Yamamoto, T., Hara, A., Koide, A., Mori, Y., Kohno, H., Suzuki, R., Tanaka, T., Wakabayashi, K., Mori, H. Effect of alpha-naphthyl isothiocyanate on 2-amino-3-methylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP)-induced mammary carcinogenesis in rats. *Int. J. Cancer* (2005), 115: 346-350.

9) Niho, N., Mutoh, M., Takahashi, M., Tsutsumi, K., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Concurrent suppression of hyperlipidemia and intestinal polyp formation by NO-1886, increasing lipoprotein lipase activity in Min mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (2005), 102: 2970-2974.

10) Kawamori, T., Kitamura, T., Watanabe, K., Uchiya, N., Maruyama, T.,

Narumiya, S., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Prostaglandin E receptor subtype EP(1) deficiency inhibits colon cancer development. *Carcinogenesis* (2005), 26: 353-357.

## 2. 学会発表

1) 仁保直子、武藤倫弘、高橋真美、杉村隆、若林敬二。Apc 遺伝子欠損マウスの高脂血症及び腸ポリープ発生に対するインドメタシンの抑制作用。第12回日本がん予防研究会(岐阜)、O-9(口演)。2005年7月14日。

2) 高橋真美、武藤倫弘、佐藤秀隆、杉村隆、若林敬二。iNOS 阻害剤 ONO-1714 のアゾキシメタン(AOM)誘発ラット大腸発がんに対する抑制効果。第64回日本癌学会総会(札幌)、PP1-0480(示説)。2005年9月14日。

3) 武藤倫弘、仁保直子、高橋真美、竹内良人、坂野克久、小宮雅美、杉村隆、若林敬二。リポ蛋白質リパーゼを介した Cyclooxygenase-2(COX-2)転写活性の制御。第64回日本癌学会総会(札幌)、PP1-0478(示説)。2005年9月14日。

4) 坂野克久、高橋真美、武藤倫弘、仁保直子、北野光昭、藤井健志、杉村隆、若林敬二。コエンザイム Q10 のアゾキシメタン誘発大腸アベラントクリプト形成抑制効果。第64回日本癌学会総会(札幌)、PP1-0473(示説)。2005年9月14日。

5) 仁保直子、武藤倫弘、高橋真美、杉村隆、若林敬二。LPL 選択的活性化剤による Apc 遺伝子欠損マウスの高脂血症改善及び腸ポリープ形成抑制作用。第64回日本癌学会総会(札幌)、W-409(口演)。2005年9

月 15 日。

6) 竹内良人、高橋真美、武藤倫弘、仁保直子、坂野克久、佐藤秀隆、杉村 隆、若林敬二。ハムスターにおける高脂血症と BOP 誘発腺発がんとの関連性。第 64 回日本癌学会総会(札幌)、W-907(口演)。2005 年 9 月 16 日。

7) Mutoh, M., Niho, N., Takahashi, M., Sakano, K., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Concomitant suppression of hyperlipidemia and intestinal polyp development in Apc-deficient mice by induction of lipoprotein lipase. The 4th Annual AACR International Conference

on Frontiers in Cancer Prevention Research, #A45 (poster). Baltimore, Maryland, USA. October, 30–November, 2, 2005.

#### H. 知的財産権の出願／登録状況

##### 1. 特許取得

無

##### 2. 実用新案登録

無

##### 3. その他

特に無し

厚生労働科学研究費補助金(萌芽的先端医療技術推進研究事業)  
分担研究報告書

恒常性維持機構を標的とした毒性に関する研究

分担研究者 菅野 純 国立医薬品食品衛生研究所・毒性部長

協力研究者 渋谷 淳 国立医薬品食品衛生研究所・病理部第二室長

研究要旨

トキシコゲノミクス手法を用いた医薬品安全性評価予測システムの構築とその基盤に関する研究課題として、恒常性維持機構に係わる遺伝子発現データの解析、及びその検証に必要な生物学的基礎研究を行った。昨年度に引き続き、(1)恒常性維持に関わるエピジェネティック制御機構障害の神経幹細胞をモデルにした研究と(2)発がんプロモーション過程における甲状腺及び肝の自律性の変調についての解析を実施した。エピジェネティック制御機構障害研究については、胎児神経幹細胞の2種類の基盤データベース(胎児終脳発生に伴う遺伝子発現変化網羅的データベース、発生時期の異なる神経幹細胞遺伝子発現網羅的データベース)整備に加え、経胎盤的に AzaC を暴露した胎児終脳の Percellome 解析を行った。発がんプロモーション過程の解析については、Kojic Acid (KA)、Sufadimethoxine (SDM)、Phenobarbital (PB)による遺伝子発現変動解析を行った。

A. 研究の目的

(1) 恒常性維持に関わるエピジェネティック制御機構障害の神経幹細胞をモデルにした研究

個体を構成する細胞はその種類に応じて異なる特性を示すが、ゲノム DNA は同じである。特性の違いは異なる遺伝子発現パターンによって生じ、エピジェネティック制御機構がその基盤となる。エピジェネティック制御機構には、ゲノム DNA の修飾を介するものや、クロマチンを構成するヒストン蛋白質の修飾を介するものがあり、どちらも化学

物質による影響を受けることが知られている。よって、個体が恒常性を維持するためには、このエピジェネティック制御機構が適切に機能し、細胞の特性が維持されることが必須である。

エピジェネティック制御機構の中でも、ゲノム DNA の修飾を介する制御は、遺伝子発現のオンオフを恒久的に制御する特に重要性の高い制御機構であり、シトシン塩基のメチル化修飾を介することが知られている。このシトシン塩基のメチル化修飾は、臓器の形成・機能に必要な異なる特性の細胞を生